

На правах рукописи

Кудряшов Андрей Георгиевич

**РОЛЬ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКОГО β_1 -ГЛИКОПРОТЕИНА В
ДИАГНОСТИКЕ ФЕТО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И ПРОГНОЗЕ ТЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ**

14.00.01 – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск - 2002

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Возникновение и развитие плацентарной недостаточности (ПН) – сложный процесс, многие стороны которого недостаточно изучены. Плацента – несомненно, главный из провизорных органов, без которого невозможно развитие беременности, сочетающий в себе разнообразные функции: имплантационную, трофическую, барьерную, дыхательную, гормональную, иммунокорректирующую. Процесс вынашивания беременности, основой которого является подчинение всех органов и систем матери потребностям развивающегося, антигенно-чужеродного ей плодного яйца, генетически детерминирован и реализуется только через гуморальные и иммунологические взаимоотношения. Провизорные органы при беременности создают не только оптимальные условия для развития плода, но и регулируют и контролируют весь репродуктивный процесс – от nidации морулы, до рождения плода через маточно-плацентарные и плацентарно - маточные гуморальные потоки.

Плацентарная недостаточность, по определению М. В. Федоровой (1997), - это клинический синдром, обусловленный морфологическими и функциональными изменениями в плаценте, проявляющийся нарушениями гестации и нарушениями состояния, роста и развития плода. Плацентарная недостаточность представляет собой результат сложной реакции плода и плаценты на различные патологические состояния материнского организма в виде нарушений транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты.

Г. М. Савельева с соавт. (1991) приводит данные о частоте выявления ПН при различных гестационных осложнениях в течение беременности. Так, при ВПР плода, УСВ, тяжелой артериальной гипертензии, гестозах средней и тяжелой степени, остром хориоамнионите ПН встречается в 100% случаев. При ожирении III степени, артериальной гипотонии, пиелонефритах, изосерологической несовместимости крови матери и плода, умеренной артериальной гипертензии, миоме матки, многоплодной беременности, у возрастных (35 лет и более) и физиологически незрелых женщин (до 18 лет включительно) ПН выявляется в 30-40% случаев. В среднем в популяции ПН сопровождает беременность в 31,6%. Выявлена также закономерность возрастания частоты синдрома внутриутробной задержки развития плода при длительно существующих и тяжелых формах ПН.

УЗИ и КТГ плода относятся к непрямым методам оценки функции плаценты, в то время как исследование белков и гормонов ФПК в материнской крови, согласно работам И. П. Ларичевой (1982, 1983), приближается к прямым методам высокой прогностической ценности. Серов В. Н. с соавт. (1997) приводит результаты диагностики ФПН по результатам исследования в материнском кровотоке ПЛ, нЕ₂ и АФП при перенашивании, сахарном диабете, резус-сенсбилизации, заболеваниях почек, и при гестозе. Выявлено, что диагностически достоверные изменения концентраций ПЛ, нЕ₂ и АФП обнаруживаются только при клинически выраженном патологическом течении беременности.

По данным D. A. Aitken с соавт. (1994) среди маркеров фето-плацентарного комплекса трофобластический β_1 -гликопротеин является самым информативным

маркером для диагностики ПН в реальной медицинской практике; авторы назвали его pregnancy-specific beta-1-glycoprotein (SP-1). Трофобластический β_1 -гликопротеин характеризует состояние плодовой части плаценты и синтезируется трофобластическими клетками на протяжении всей беременности. Низкий период полураспада трофобластического β_1 -гликопротеина, отсутствие суточного ритма секреции и наличие единственного источника его синтеза - клеток синцитиотрофобласта - позволяют использовать ТБГ-тест для ранней диагностики ПН и прогноза развития различных осложнений в течение всего гестационного периода.

При одноплодной и многоплодной беременности, сопровождающейся внутриутробной гипоксией плода и внутриутробной задержкой развития плода в III триместре беременности обнаружено достоверное понижение уровня ТБГ в материнской крови [Глушенко Т.Г., Цапок П.И., Паличева Е.И, 1991; Побединский Н.М., Титов С.Ю., Ляшко Е.С., 2002].

Цель работы.

Оценить диагностическую и прогностическую ценность трофобластического β_1 -гликопротеина при развитии фето-плацентарного комплекса в различные сроки гестации.

Задачи исследований.

1. Определить уровень трофобластического β_1 -гликопротеина при осложненном течении беременности: угрозе самопроизвольного выкидыша, внутриматочной инфекции, гестозах легкой и средней степени тяжести.
2. Оценить значимость определения трофобластического β_1 -гликопротеина у беременных в сроке 35-40 недель для прогноза осложнений в родах для матери и плода.
3. Установить зависимость между изменениями концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови и морфологическими изменениями послеродовых плацент.
4. Провести сравнительный анализ частоты встречаемости возбудителей урогенитальных инфекций при воспалительных процессах плаценты.
5. Определить уровень трофобластического β_1 -гликопротеина у беременных в 35-40 недель в течение календарного года для выявления сезонных периодов, приводящих к снижению функции плаценты.

Научная новизна.

В результате проведенных нами исследований впервые было показано, что увеличение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в I и II триместрах беременности обнаруживается при остром воспалительном внутриматочном процессе, сопровождающимся симптомами начавшегося самопроизвольного выкидыша.

Снижение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови прослеживается в течение в I, II и III триместров при хроническом внутриматочном воспалительном процессе и при дистрофических

изменениях трофобласта установленных по результатам морфологических исследований послеродовых плацент. Клинически при снижении ТБГ-теста выявляются симптомы угрожающего самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов.

Нами установлено, что рост осложнений в родах для матери и плода тесно связан со степенью снижения уровня трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови. Четырехкратное снижение ТБГ-теста перед родами является маркером декомпенсированной хронической плацентарной недостаточности.

Положения, выносимые на защиту.

1. Изменение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови отражает наличие плацентарной недостаточности паренхиматозно-клеточного типа вследствие активизации внутриматочной инфекции.
2. Снижение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина перед родами, в сроках гестации 35 – 40 недель, является прогностическим неблагоприятным фактором, указывающим на увеличение осложнений исходов родов для матери и плода.

Практическая значимость.

Определение трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови является методом точной лабораторной диагностики функциональных нарушений в начальной стадии ПН. В зависимости от изменений трофобластического β_1 -гликопротеина появляется возможность специфической коррекции нарушений ФПК в течение всей беременности. Установлены нормативные показатели ТБГ-теста, характерные для физиологического и патологического течения беременности в I, II и III триместрах. Разработаны рекомендации по рациональному ведению родов в зависимости от уровней трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови перед родами. Материалы исследований могут быть использованы в женских консультациях, поликлиниках, гинекологических больницах и родовспомогательных учреждениях.

Апробация материалов диссертации.

Результаты исследований доложены на региональной X научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2000), Российском пленуме «Роль новых технологий в снижении материнской и перинатальной смертности» (Новосибирск, 2000) и на Межрегиональной конференции «Репродуктивная медицина на рубеже веков» (Новосибирск, 2001).

Внедрение в клиническую практику.

По материалам настоящего исследования выпущено Информационное письмо №7 от 4 октября 1999 года Управления здравоохранения и лекарственного

обеспечения Мэрии г. Новосибирска «Значение исследования трофобластического β_1 -гликопротеина для диагностики плацентарной недостаточности» (Приложение). Врачам акушерам-гинекологам г. Новосибирска предоставлены «Таблицы пренатального приема с региональными нормами маркеров ФПК» (Приложение) и «Алгоритм пренатального приема» на основании приказа МЗ РФ от 20.12.00г. с краткой трактовкой изменений маркеров ФПК при беременности» (Приложение). В настоящее время ТБГ-тест широко используется акушерами-гинекологами женских консультаций, гинекологических больниц и родильных домов г. Новосибирска.

Публикация результатов.

По теме диссертации опубликовано 6 работ.

Объем и структура диссертации.

Диссертация состоит из введения, 4 глав и выводов. Работа изложена на 104 страницах, включая 14 таблиц, 20 рисунков, список литературы и приложение. Список литературы содержит 160 источников, в том числе 61 на иностранных языках.

Работа выполнена в Новосибирском государственном университете (ректор, член.-корр. РАН Н.С. Диканский). Клинический материал собран на базах муниципальных клинических родильных домов №2, №4, №6, 2-й городской клинической гинекологической больницы, МЦ им. А.П. Гумилевского и МЦ планирования семьи и репродукции. Обработка полученного материала и наблюдений проведена с использованием пакета программ статистического анализа Microsoft Excel на компьютере Pentium-5. После общего, универсального этапа математической обработки данных (расчета среднего арифметического, среднего квадратического отклонения, ошибки среднего значения, критерия Стьюдента, коэффициента вариации, доверительного интервала), проведен специальный этап с применением корреляционного анализа.

Автор считает своим долгом выразить благодарность научному руководителю этой работы д.м.н., проф. Н.М. Пасман, сотрудникам медицинских учреждений и коллегам по работе, которые оказали помощь при получении экспериментального материала и подготовке диссертации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При выполнении данной работы были обследованы беременные женщины (n = 1292) от начальных периодов гестации до родов с применением клинических, инструментальных и лабораторных критериев диагностики плацентарной недостаточности. Ключевым лабораторным исследованием для оценки функции плаценты в течение всей беременности было определение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови.

Беременные были разделены на 3 группы согласно трем триместрам. Каждая из трех групп была подразделена на две подгруппы - контрольную и основную. Критерием формирования подгрупп был выбран ТБГ-тест. Срок беременности

верифицировался ультразвуковым сканированием, с использованием показателей ультразвуковой фетометрии [Митьков В.В., Медведев В.М., 1996].

В контрольных подгруппах концентрация трофобластического β_1 -гликопротеина материнской крови была в пределах норм, рекомендуемых производителями тест-систем. В основных подгруппах концентрация трофобластического β_1 -гликопротеина материнской крови имела отклонения либо в сторону повышения, либо понижения уровня. В процессе исследования проводился сравнительный анализ течения беременности и исходов родов у беременных контрольной и основной подгрупп каждой из трех групп (табл. 1).

Таблица 1.

Обследованная выборка, разделение на группы и подгруппы.

Распределение групп по триместрам	Общий объем группы	Объем контрольной подгруппы	Объем основной подгруппы
1 / I*	255	85	179
2 / II	229	87	142
3 / III	808	566	242

* В числителе – исследованные группы, в знаменателе триместры беременности.

Сбор клинического материала по I и II триместрам беременности производился в муниципальной клинической гинекологической больнице 2, муниципальном центре планирования семьи и репродукции им. А.П. Гумилевского и в женских консультациях муниципального родильного дома 2 и муниципального клинического родильного дома 4. На каждую беременную была оформлена специально разработанная регистрационная карта, в которой отражались анамнез, данные клинического обследования, ультразвуковое исследование, данные иммуноферментных и ПЦР анализов, а также результаты ТБГ теста до и после лечения при диагностике плацентарной недостаточности. Сбор клинических данных в III триместре беременности и исходов родов для матери и плода произведен в муниципальном родильном доме 2. Материалом исследований были периферическая венозная кровь, мазок из цервикального канала и послеродовая плацента (морфологическое исследование).

У всех пациенток было проведено идентичное лабораторное обследование. Мазок на микрофлору забирался из трех точек генитального тракта; из уретры, влагалища и цервикального канала, окраска выполнялась по Граму. В мазке производился подсчет количества лейкоцитов – маркеров острого и подострого воспалительных процессов, эпителиальных клеток и оценка микрофлоры. Мазки из влагалища с количеством лейкоцитов более 15 и из цервикального канала более 12 в поле зрения нами оценивались как воспалительные.

Для выявления возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), с помощью которого, в соскобах из цервикального канала, определяли ДНК возбудителей ИППП (*Chl. trachomatis*, *M. hominis*, *U. Urealyticum*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I-II type*). Использовались тест-системы производства «Амплисенс» ЦНИ Эпидемиологии им. Н.Ф. Гамалеи.

Иммуноферментный анализ (ИФА) основан на высокой избирательности и специфичности иммунологических реакций антиген-антитело. Аналитической мишенью для антител тест-систем (поликлональных и, особенно, моноклональных) могут быть иммуноглобулины А, М, G, Е, гормоны, как белковой, так и стероидной природы, транспортные и структурные белки, липопротеины, гликопротеины и другие высокомолекулярные биологические соединения. Далее, фермент пероксидазы хрена, присоединенный к антителам тест-систем, катализирует химическую реакцию окисления пигмента – индикатора (хромогена) в присутствии перекиси водорода. Цветовая реакция пропорциональна предшествующей иммунологической, что позволяет выявить и количественно измерить в исследуемом материале соответствующий антиген [Таранов А.Г., 2000].

Количественное определение ТБГ в образцах сыворотки крови беременных проведено с использованием иммуноферментных наборов реагентов «ТБГ-ИФА-Бест-стрип» (ЗАО «Вектор-Бест») и «ТБГ-тест» (ЗАО «Биоиммуноген»), нормы которых идентичны.

Ультразвуковая диагностика выполнена на аппарате “Аloka - 500” с использованием абдоминального датчика 3,5 МГц и влагалищного датчика 5 МГц. Маркерами инфекции внезародышевых органов были: утолщение (отек) плаценты, многоводие, маловодие, взвесь в околоплодных водах, расширение межворсинчатого пространства. Маркерами внутриутробного инфицирования плода считались односторонняя пиелоэктазия, умеренная гидроцефалия, расслабление мышц передней брюшной стенки плода, то есть проявление интоксикации [Анастасьева В.Г., 1997].

При изучении плацент были использованы стандартизированные методы органо- и морфометрии [Милованов А.П., Брусиловский А.И., 1986].

Лечение выявленной ПН проводилось этиопатогенетическое с учетом стадии плацентогенеза, особенностей обнаруженного инфекционного возбудителя и выраженности клинических признаков угрозы невынашивания беременности и состояния внутриутробного плода.

В I триместре широко применялась стимуляция функции клеток трофобласта Хорионическим гонадотропином в дозе 1000 ед. в/м по убывающей схеме, но не реже 1 раза в 3 суток, до окончания формирования плаценты, до 13 - 15 недель.

Использовалась также заместительная терапия гестагенами (Прогестерон 2,5% -1 мл в/м или Дюфастон по 10 мг x 2 раза в сутки перорально 10 – 14 дней). Ведущим препаратом для лечения ПН во II и III триместрах был Актовегин по 2 мл в/м x 2 раза в сутки или по 5 мл в/в x 1 раз в сутки 10 дней. В комплексе лечения ПН использовались спазмолитики, Магне В₆, витамины, седативные препараты, электрофорез с сернокислой магнезией по кресцово-абдоминальной методике.

Особое внимание уделялось диагностике активизации внутриматочной инфекции (ВМИ), идентификации микроорганизмов, стадии поражения плодного яйца (хориоамнионит, працентит или интраамниальное проникновение инфекции, появление фетопатий, ВЗРП плода). Для лечения бактериальной инфекции после окончания эмбриогенеза*, с 10-12 недель использовались препараты пенициллинового и цефалоспоринового ряда. В случаях обнаружения

уреамикоплазменной и хламидийной ВМИ применялись с 12 недель антибиотика-макролиды в сочетании с рекомбинантным α_2 -интерфероном (Виферон)**.

Эффективность проведенного лечения оценивали по совокупности клинических и лабораторных признаков.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Изменения уровня трофобластического β_1 -гликопротеина сыворотки материнской крови при физиологическом и патологическом течении беременности. При клиническом обследовании течения беременностей, и исходов родов, было необходимо найти стандартные критерии однородности групп, так как беременности не прослеживалась от начала до конца. Действительно, если мы выявили плацентарную недостаточность в начале беременности и полноценно ее пролечили, то в дальнейшем риск рецидива ПН снижается или исчезает.

Исследуемый контингент беременных женщин был разделен на три группы, соответственно трем триместрам беременности. Каждая группа подразделялась на подгруппы – контрольную и основную, в качестве критерия для разделения групп на подгруппы использовались показатели ТБГ-теста. Беременные контрольных подгрупп имели нормальные показатели ТБГ-теста, а основных – отклонения в сторону повышения или понижения.

Основными признаками, объединяющими группы беременных и позволяющие говорить о преемственности между ними, были: возраст, соотношение беременностей к родам, частота отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (ОАГА) и отягощенного соматического анамнеза (ОСА). Menarchae во всей выборке составило $13,2 \pm 0,4$ года, а начало половых контактов у 95,8% девушек приходилось на возраст 15 – 16 лет. Регистрируемые характеристики групп отличались высокой достоверностью ($p < 0,05$), что для медико-биологических исследований является приемлемым [Плохинский Н.И., 1971].

Средний возраст пациенток в группах составлял $23,5 \pm 3,0$ года. Соматический анамнез у 62,2 % беременных был отягощен сердечно-сосудистыми заболеваниями (вегето-сосудистая дистония, гипертоническая болезнь I степени, пролапс створок митрального клапана с умеренной регургитацией без недостаточности кровообращения) у 446 пациенток (34,5%), заболеваниями почек у 87 пациенток (6,9%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта у 265 пациенток (20,5%), ожирением II-III степени у 207 (16%). Другая экстрагенитальная патология встретилась в 56 случаев (4,3%). В процессе беременности железодефицитная анемия легкой степени ($Hb > 91$ г/л) зарегистрирована в 846 случаях (65,5%), что совпадает с данными М.М. Шехтмана [1999]. ОАГА оценивался в традиционной трактовке, включающей: бесплодный брак, выкидыши, медицинские аборт (2 и

*Кирющенко А.П., Тараховский М.А., 1990; Терапевтика человека. Руководство для врачей / Под. ред. Г.И. Лазюка, 1991; Абрамченко В.В, 1994.

** Разрешение для применения при беременности антибиотиков β -лактамов (пенициллины, цефалоспорины) и макролидов имеется в «Федеральном руководстве для врачей по использованию лекарственных средств (формулярная система)»: выпуск I.- 2000 и выпуск II.- 2002

более), хронические воспалительные заболевания внутренних половых органов, нарушения овариально-менструального цикла, наличие фибромиом тела матки и аномалий строения тела матки, кист и кистом яичников, состояния после операций на половых органах. ОАГА встретился в группах в 67,7 %. Соотношение беременностей к родам 1/1 выявлено в 21,1 %, >1/1 в 47,1 %, > 2 в 32,5 % случаев.

В процессе наблюдения за беременными производилась регистрация осложнений гестационного периода, непосредственно воздействующих на ФПК. Важнейшим интегральным симптомом патологического течения беременности осложнением была угроза самопроизвольного прерывания беременности, обусловленная полиэтиологическими факторами. Интенсивность угрозы прерывания оценивалась по клиническим симптомам. Так, болевой синдром соответствовал угрозе самопроизвольного выкидыша (УСВ), а наличие кровянистых выделений (признаки отслойки плодного яйца) – начавшемуся самопроизвольному выкидышу (НСВ). Ведущими факторами, либо кофакторами, приводящими к УСВ и НСВ, по нашим наблюдениям были активизация урогенитальной ВМИ, как банальной, так и специфической этиологии.

В обеих подгруппах группы 1 было выявлено большее количество очагов генитальной инфекции (рис. 1). Однако, в основной подгруппе признаки ВМИ встретились в 2,1 раза чаще по сравнению с контрольной. При патологическом течении беременности в I триместре оказалось характерной тесная корреляционная связь ($r = 0,95$) между частотой кровянистых выделений при НСВ и повышенными значениями ТБГ-теста (рис. 2, 3). Одновременно и частота УСВ в основной подгруппе (100 %) превосходила УСВ в контрольной группе (41 %) в 2,4 раза. В контрольной подгруппе интенсивность УСВ не повлияла на изменения концентрации ТБГ в материнском кровотоке.

Во II, как и в I триместре патологическое течение беременности клинически реализовалось через УСВ, вызванную, в основном, активизацией внутриматочного воспаления (рис. 4).

Нами было выявлено, что в контрольной подгруппе группы 2 маркеры ВМИ по лабораторным и инструментальным исследованиям обнаружены у 10 – 17 % беременных. В основной подгруппе встречаемость признаков ВМИ превосходила контрольную по воспалительным мазкам в 3,4 раза, по положительным анализам ПЦР в 1,4 раза и по маркерам УЗИ в 6,3 раза. Одновременно и частота угрозы самопроизвольного выкидыша в основной подгруппе (88 %) превосходила УСВ контрольной подгруппы в 4,7 раза. Следует отметить появление во II триместре специфических осложнений гестационного процесса – гестозов легкой и средней степени (10 – 13,3 %), что может сказываться на снижении компенсаторных возможностей плаценты, особенно, в III триместре. В основной подгруппе группы 2, УСВ встречалась не только в 4,7 раза чаще, чем в контрольной, но и была более манифестной (рис. 5). Каждый 8 случай УСВ сопровождался кровянистыми выделениями, причем обнаружена положительная зависимость между частотой кровяных выделений при НСВ и повышением концентрации ТБГ в материнской крови (рис. 6). В контрольной подгруппе интенсивность УСВ была незначительной и не повлияла на изменения концентрации ТБГ в материнском кровотоке.

В целом осложнения течения беременности и изменения ТБГ-теста похожи в 1 и 2 группах. Регистрируется уменьшение частоты и интенсивности осложнений беременности, связанных с активизацией внутриматочной инфекции, что является следствием противовоспалительной терапии при беременности.

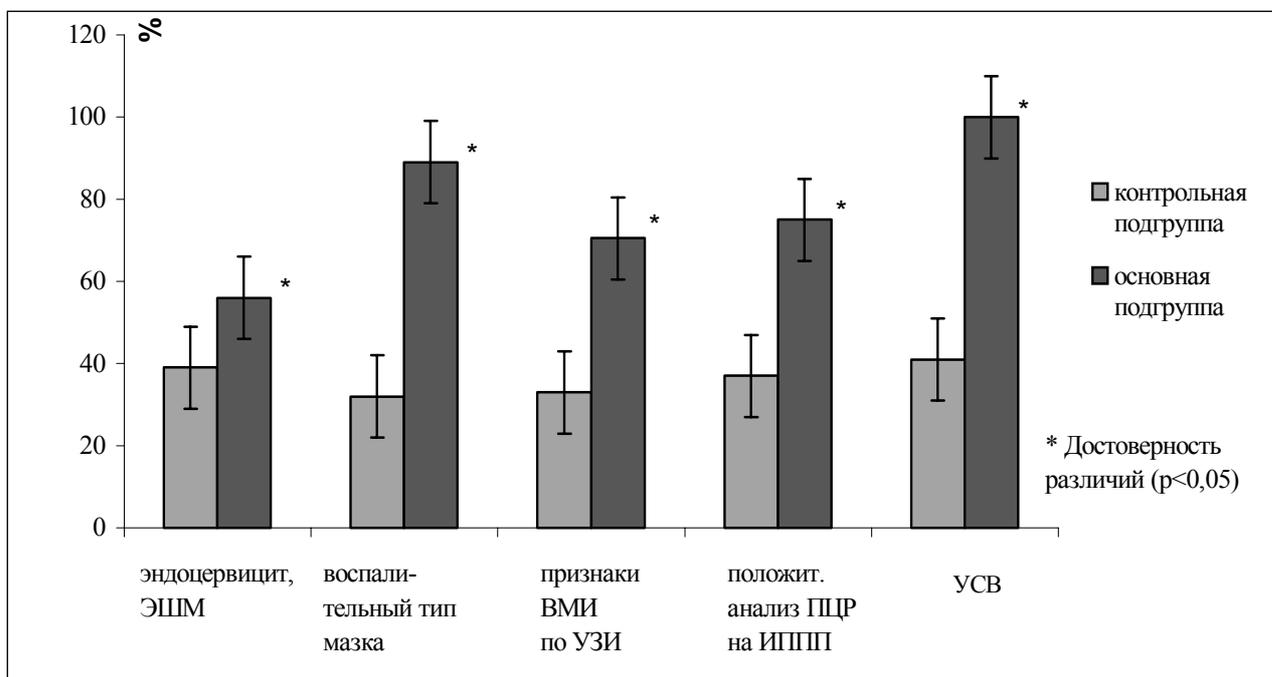


Рис. 1. Осложнения развития беременности в I триместре (группа 1).

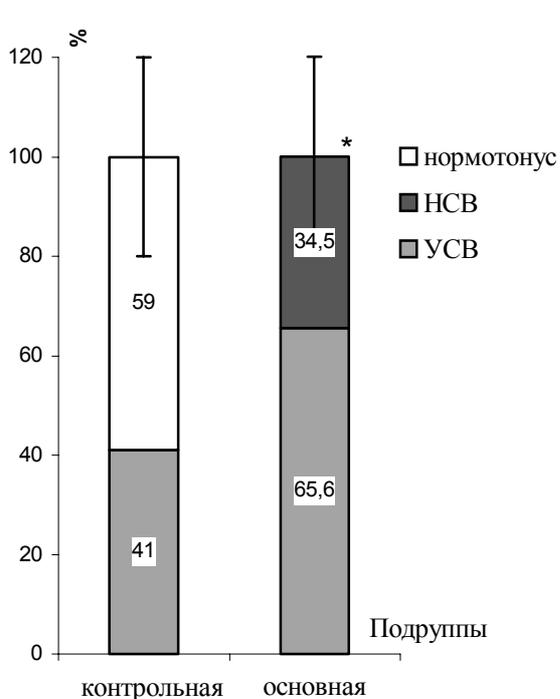


Рис. 2. Интенсивность проявлений УСВ в I триместре (группа 1).

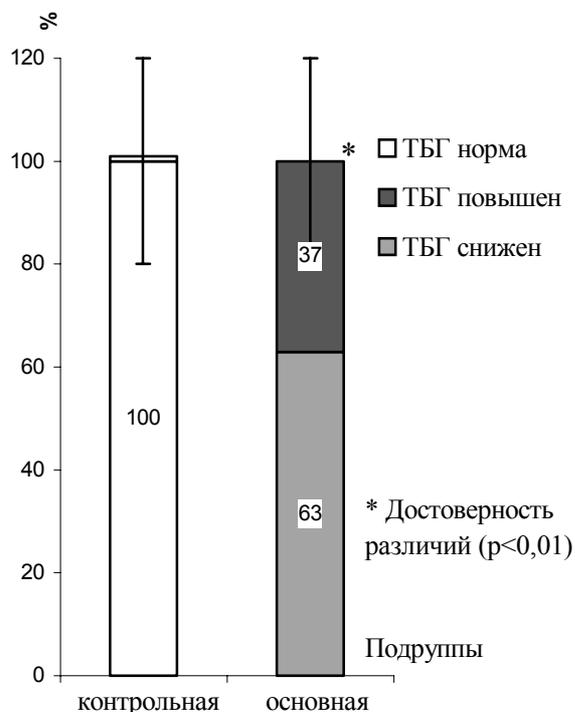


Рис. 3. Изменения уровня ТБГ в крови матери в I триместре (группа 1).

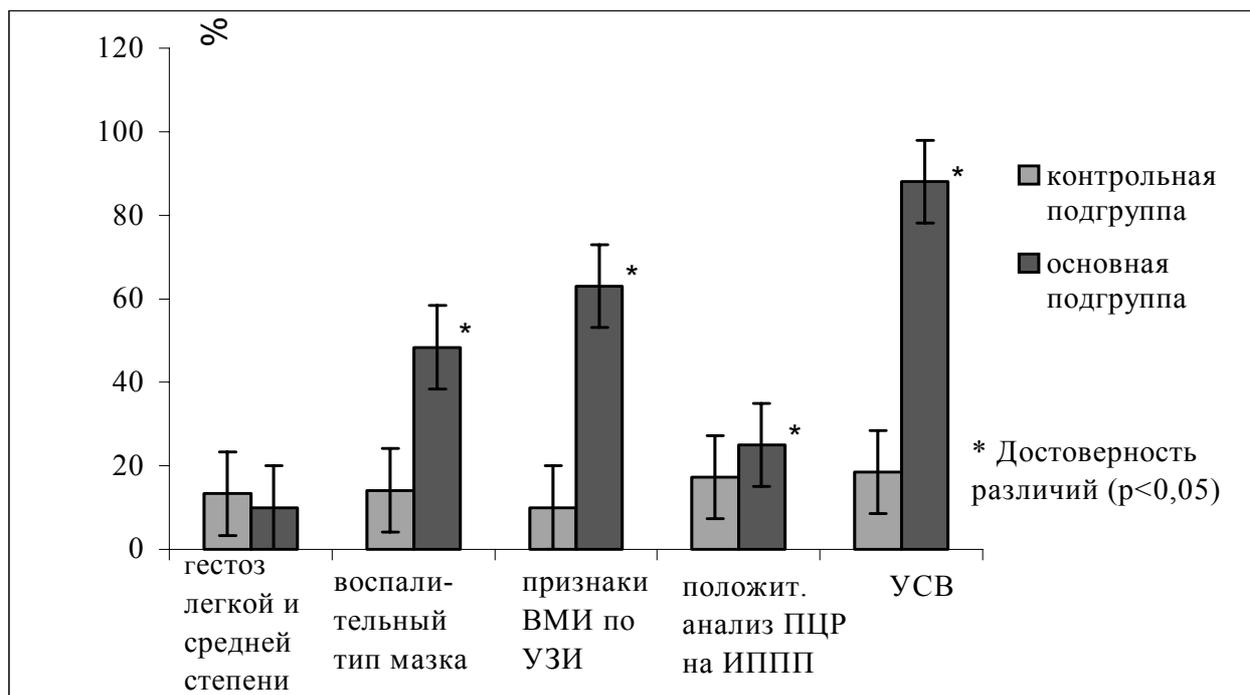


Рис. 4. Осложнения развития беременности во II триместре (группа 2).

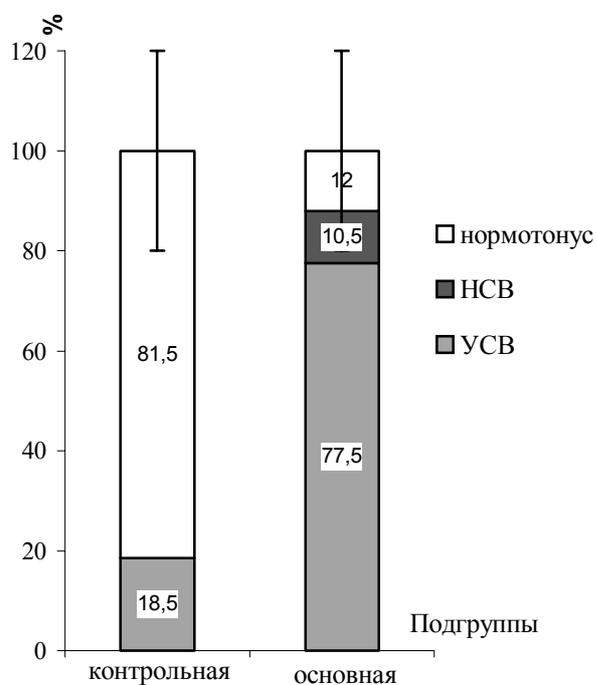


Рис. 5. Интенсивность проявлений УСВ во II триместре (группа 2).

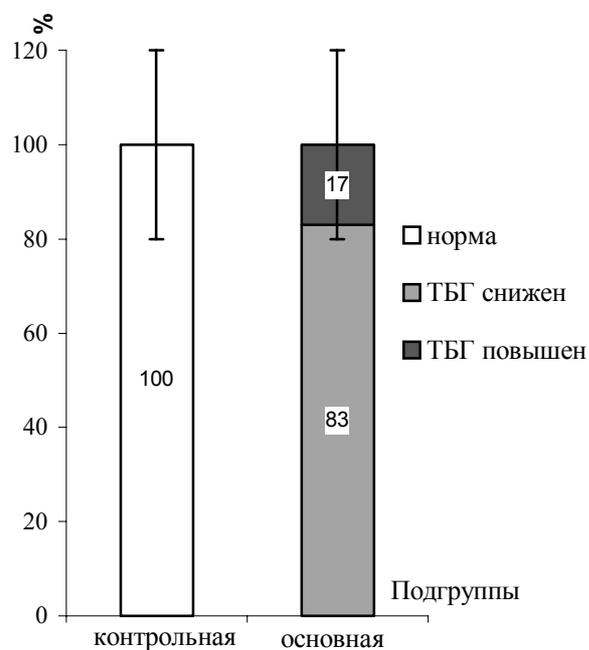


Рис. 6. Изменения уровня ТБГ в крови матери во II триместре (группа 2).

В III триместре были выявлены два важнейших фактора, оказывающих патологическое влияние на ФПК. Ими оказались гестозы легкой и средней степени и активизация внутриматочной инфекции (рис. 7), но их влияние на изменения ТБГ теста оказалось различным.

Количество гестозов в контрольной и в основной подгруппах группы 3 было соизмеримым (42 % и 48,8 % соответственно). Тем не менее, частота гестозов легкой и средней степени в контрольной подгруппе не привела к отклонениям от нормы концентраций ТБГ в материнском кровотоке. Активизация внутриматочной инфекции преобладала в основной подгруппе и сопровождалась угрозой преждевременных родов и снижением уровня ТБГ в сыворотке материнской крови (рис. 8, 9). Таким образом, именно активизация ВМИ привела к снижению функции плаценты, что нашло свое отражение в снижении уровня ТБГ-теста.

2. Исходы родов для матери и плода при различных концентрациях ТБГ в 35-40 недель. Изучение исходов родов проводилось с июля 1998 г по июль 1999 года в муниципальном родильном доме 2. За указанный период произошло 2 096 родов. Проанализировано 808 исходов родов родильниц из отделения патологии беременных, у которых определялся ТБГ сыворотки материнской крови в сроках 35 – 40 недель. В контрольную подгруппу вошли 566 беременных с нормальными значениями ТБГ теста перед родами (ТБГ = 40400 нг/мл и выше). Основную подгруппу составили 242 беременных. По степеням снижения ТБГ-теста в основной подгруппе выделены подгруппа А (ТБГ = 403000-203000 нг/мл), подгруппа В (ТБГ = 202000-102000 нг/мл) и подгруппа С (ТБГ = 101000 нг/мл и ниже). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Осложнения в родах для матери и плода при различных уровнях ТБГ-теста сроках 35-40 недель.

Группа 3, подгруппы (ТБГ тест, тыс. нг/мл)	Количество родов	Аномалии родовых сил, %.	Кесарево сечение без прогресс. ПН в родах, %.	Кесарево сечение с прогресс. ПН в родах, %.	Маловесные дети, %.
Контрольная подгруппа: 404 и >	566	30,5*	14,3**	8,6*	7,6*
Основная подгруппа А: 403-203	84	31**	16,9**	13**	14,5**
Основная подгруппа В: 202-102	110	32	7,2	13,6	13,6
Основная подгруппа С: 101 и <	48	37,5**	8,3**	27**	29**

В столбцах: * достоверность различий средних подгрупп контрольной и С ($p < 0,05$)

В столбцах: ** достоверность различий средних основных подгрупп А и С ($p < 0,05$)

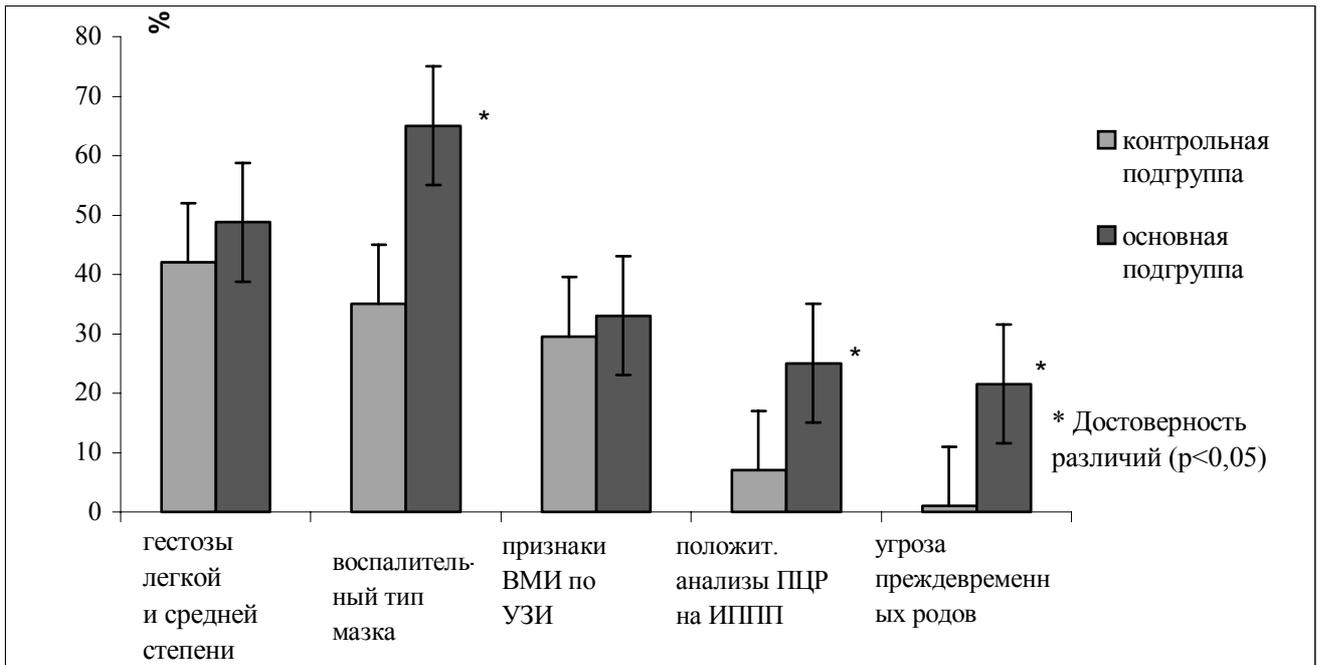


Рис. 7. Осложнения развития беременности в III триместре (группа 3).

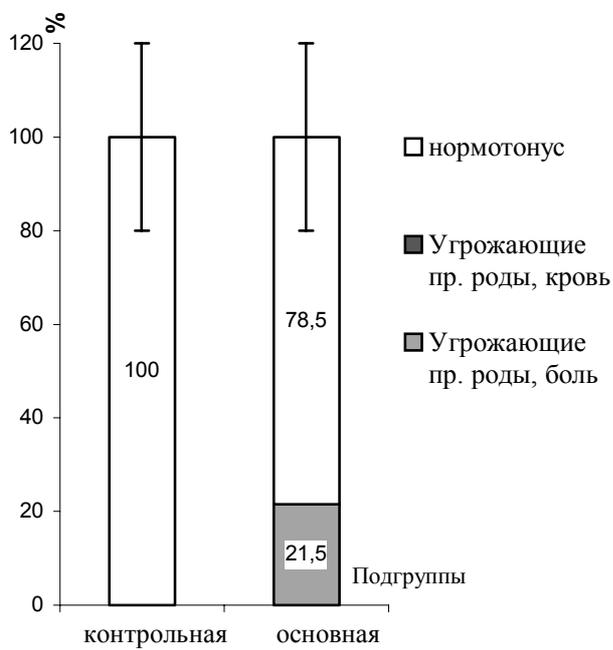


Рис. 8. Интенсивность проявлений угрозы преждевременных родов в III триместре (группа 3).

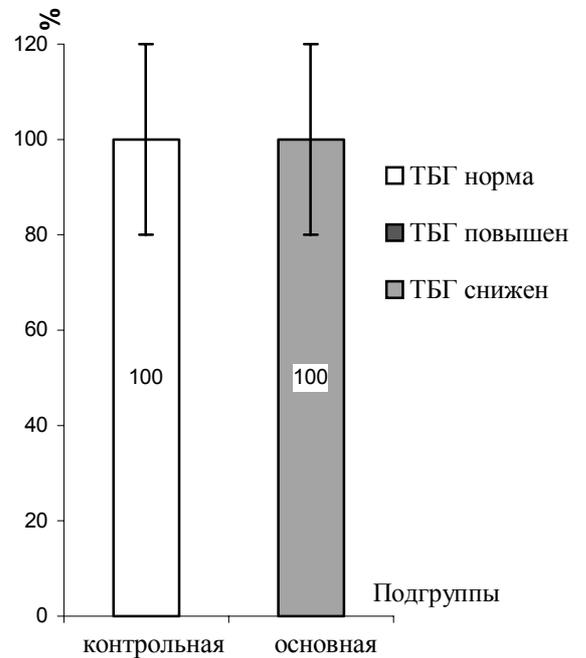


Рис. 9. Изменения уровня ТБГ в крови матери в III триместре (группа 3).

В III триместре были выявлены два важнейших фактора, оказывающих патологическое влияние на ФПК. Ими оказались гестозы легкой и средней степени и активизация внутриматочной инфекции (рис. 7), но их влияние на изменения ТБГ теста оказалось различным.

Количество гестозов в контрольной и в основной подгруппах группы 3 было соизмеримым (42 % и 48,8 % соответственно). Тем не менее, частота гестозов легкой и средней степени в контрольной подгруппе не привела к отклонениям от нормы концентраций ТБГ в материнском кровотоке. Активизация внутриматочной инфекции преобладала в основной подгруппе и сопровождалась угрозой преждевременных родов и снижением уровня ТБГ в сыворотке материнской крови (рис. 8, 9). Таким образом, именно активизация ВМИ привела к снижению функции плаценты, что нашло свое отражение в снижении уровня ТБГ-теста.

2. Исходы родов для матери и плода при различных концентрациях ТБГ в 35-40 недель. Изучение исходов родов проводилось с июля 1998 г по июль 1999 года в муниципальном родильном доме 2. За указанный период произошло 2 096 родов. Проанализировано 808 исходов родов родильниц из отделения патологии беременных, у которых определялся ТБГ сыворотки материнской крови в сроках 35 – 40 недель. В контрольную подгруппу вошли 566 беременных с нормальными значениями ТБГ теста перед родами (ТБГ = 40400 нг/мл и выше). Основную подгруппу составили 242 беременных. По степеням снижения ТБГ-теста в основной подгруппе выделены подгруппа А (ТБГ = 403000-203000 нг/мл), подгруппа В (ТБГ = 202000-102000 нг/мл) и подгруппа С (ТБГ = 101000 нг/мл и ниже). Полученные результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Осложнения в родах для матери и плода при различных уровнях ТБГ-теста сроках 35-40 недель.

Группа 3, подгруппы (ТБГ тест, тыс. нг/мл)	Количество родов	Аномалии родовых сил, %.	Кесарево сечение без прогресс. ПН в родах, %.	Кесарево сечение с прогресс. ПН в родах, %.	Маловесные дети, %.
Контрольная подгруппа: 404 и >	566	30,5*	14,3**	8,6*	7,6*
Основная подгруппа А: 403-203	84	31**	16,9**	13**	14,5**
Основная подгруппа В: 202-102	110	32	7,2	13,6	13,6
Основная подгруппа С: 101 и <	48	37,5**	8,3**	27**	29**

В столбцах: * достоверность различий средних подгрупп контрольной и С ($p < 0,05$)

В столбцах: ** достоверность различий средних основных подгрупп А и С ($p < 0,05$)

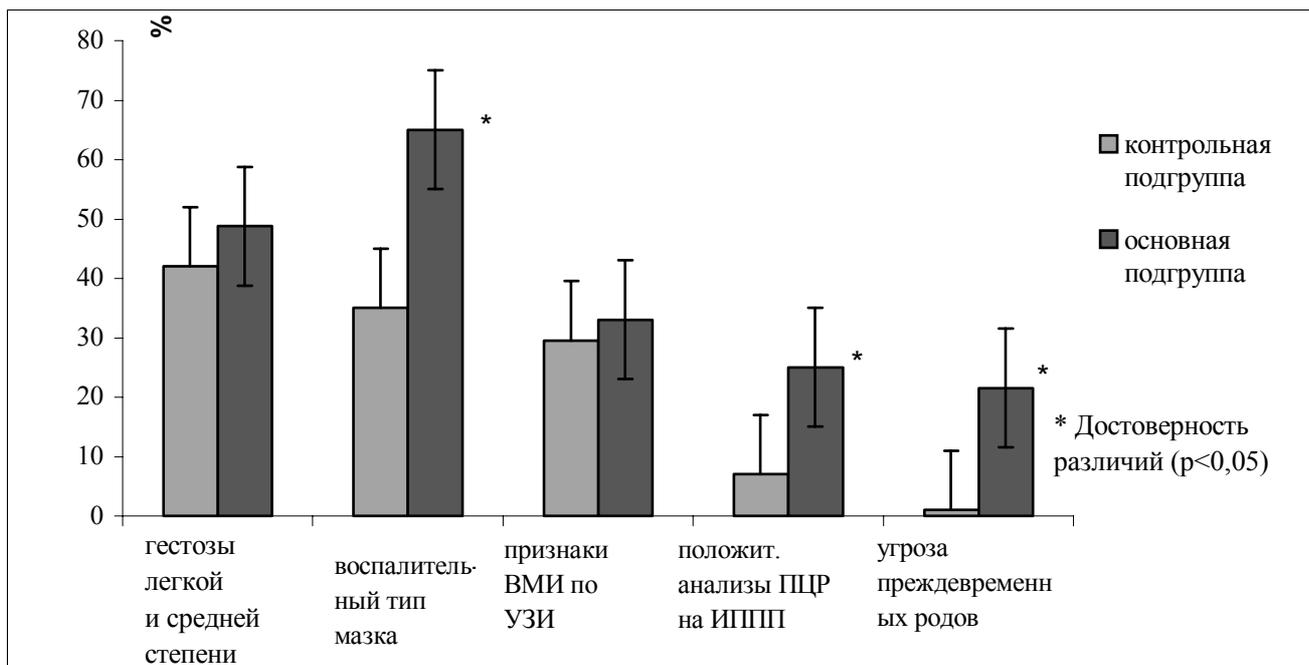


Рис. 7. Осложнения развития беременности в III триместре (группа 3).

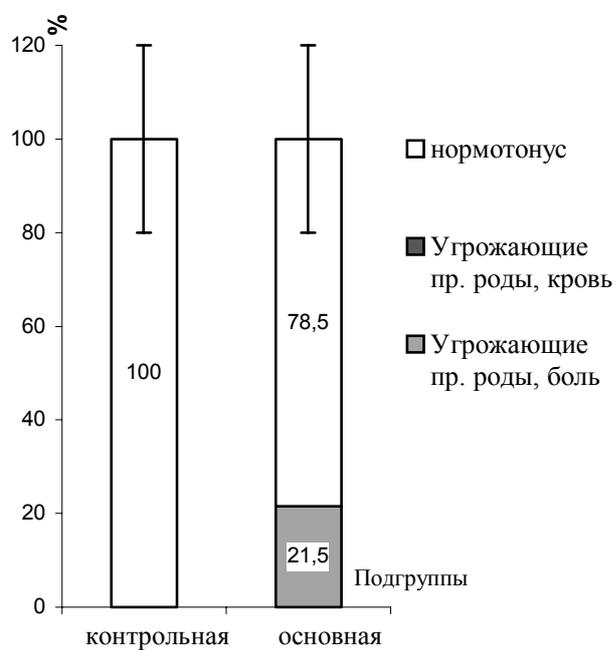


Рис. 8. Интенсивность проявлений угрозы преждевременных родов в III триместре (группа 3).

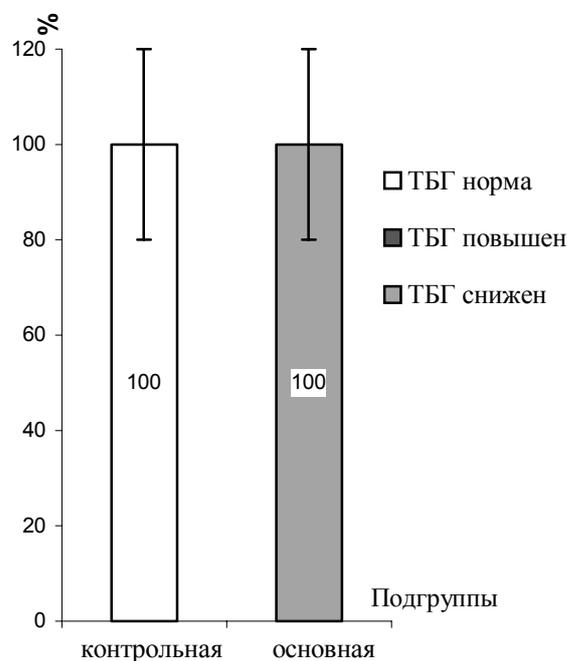


Рис. 9. Изменения уровня ТБГ в крови матери в III триместре (группа 3).

В наших исследованиях наиболее частые осложнения исходов родов для матери и плода были обнаружены там, где роль плацентарной функции была наиболее значима. Выявлены тесные корреляции между снижением уровня ТБГ и увеличением аномалий родовых сил ($r = 0.72$) и между снижением уровня ТБГ и увеличением рождения маловесных детей ($r = 0.86$). Показательны достоверные различия в контрольной подгруппе и в основных подгруппах А, В, С между изменениями ТБГ-теста и частотой операций кесарево сечение, по двум принципиально различным категориям показаний. Частота операций кесарево сечение связанных с прогрессированием хронической ПН в родах (острая преждевременная отслойка плаценты, аномалии родовой деятельности, прогрессирующая внутриутробная гипоксия плода) выявлена положительная коррелятивная связь со снижением ТБГ-теста ($r = 0.82$). Для операций кесарево сечение, не связанных с прогрессированием ПН в родах (клинически узкий таз в родах, несостоятельный рубец на матке, комплекс относительных показаний, экстрагенитальная патология) выявлена отрицательная коррелятивная связь со снижением ТБГ-теста ($r = -0.43$).

3. Морфологические исследования послеродовых плацент у женщин с различными концентрациями ТБГ материнской крови перед родами. При сравнительной характеристике уровней ТБГ в сыворотке материнской крови перед родами с морфологией послеродовых плацент была выявлена закономерность, связывающая ТБГ-тест с воспалительными и дистрофическими изменениями плацент (табл. 3).

Таблица 3

Морфологические описания плацент в зависимости от концентрации ТБГ в сыворотке материнской крови перед родами, %.

Гистологические заключения	Контрольная подгруппа, n=566	Основные подгруппа А+В, n=193	Основная подгруппа С, n=48
1. Зрелая плацента	14***	5,5**	1*
2. Дистрофические изменения плацентарной ткани	36,5*	37,5	52*
3. Микстинфекция	6,7	7,1	-
4. Бактериальный плацентит	15*	18	10,4*
5. Хламидийный плацентит	10,4*	11,5	6,3*
6. Уреамикоплазменный плацентит	15,1*	17,7	20,8*
7. Вирусный плацентит	2,3	2,7	6,3
Всего ВМИ (п. 3+4+5+6+7)	49,5**	57**	47

В строках: * достоверность различий средних подгрупп контрольной и С ($p < 0,05$)

В строках: ** достоверность различий средних подгрупп контрольной и А+В ($p < 0,05$)

При анализе данных таблицы 3 обращает внимание уменьшение количества описаний зрелой интактной плаценты (от 14% до 1 %) по мере снижения ТБГ-теста перед родами. Дистрофические изменения плацентарной ткани во всех подгруппах превышают треть наблюдений, кроме подгруппы с самыми низкими значениями ТБГ перед родами – подгруппы С. Наиболее показательна высокая частота встречаемости воспалительных описаний в плаценте. Уреамикоплазмоз лидирует среди инфекционных возбудителей плацентита. Для удобства восприятия результаты таблицы 3 сгруппированы по трем основным блокам морфологических заключений и оформлены в виде гистограммы (рис.10).

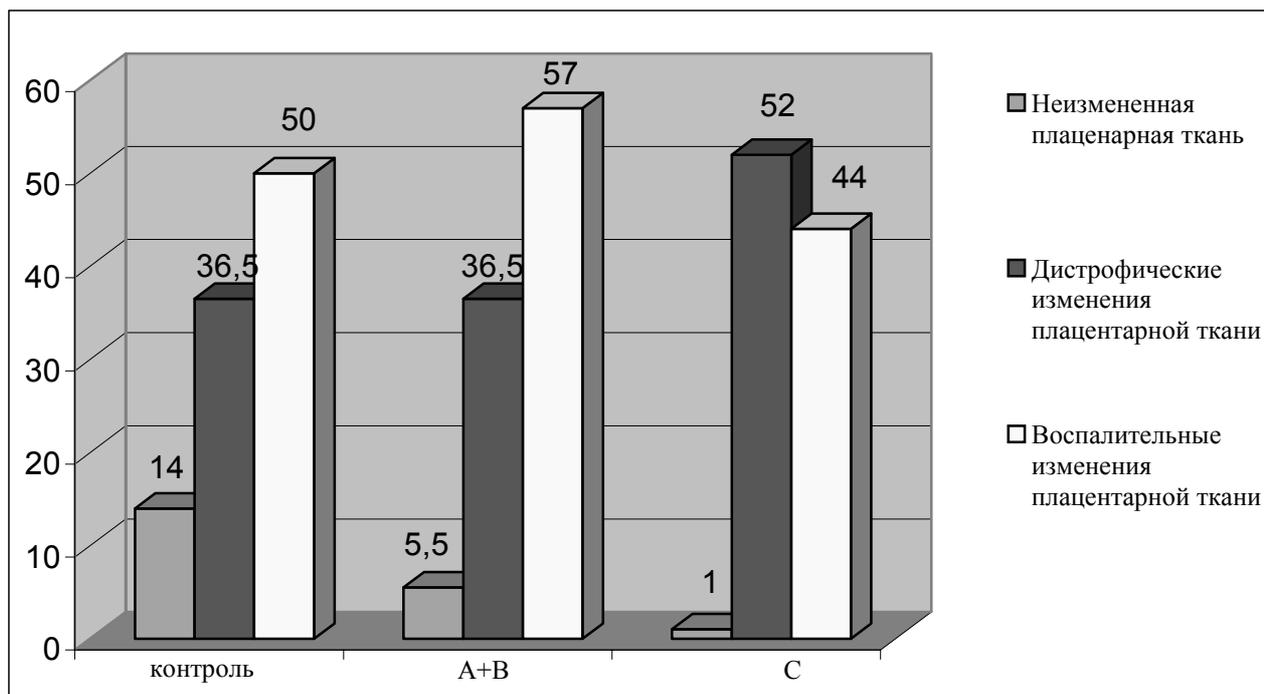


Рис. 10. Группировка гистологических заключений плацент при различных значениях ТБГ в 35-40 недель беременности (группа 3). Контроль: ТБГ = 404000 нг/мл и выше; A+B = 403000-102000 нг/мл; C = 101000 нг/мл и ниже.

4. Сравнительная характеристика ПЦР анализов на инфекции, передаваемые половым путем при беременности с морфологическими исследованиями послеродовых плацент. При трактовке сравнений результатов учитывалось проведение специфического лечения хламидиоза и уреаплазмоза при беременности. После лечения супругам рекомендовалось использование барьерной контрацепции.

Полученные результаты сравнения ПЦР анализов с морфологическими заключениями послеродовых плацент показали высокую эффективность метода ПЦР для диагностики возбудителей инфекций, передаваемых половым путем при беременности. Сомнительные сравнительные результаты были получены по хламидиозу лишь в 5,3 %, а по уреаплазмозу в 4,8 % случаев. Учитывая, что хламидии, уреаплазмы и ряд других возбудителей ИППП поражают не только провизорные органы, но и внутриутробный плод, становится понятной необходимость ранней ПЦР диагностики специфических урогенитальных инфекций с проведением обязательного противовоспалительного лечения.

2. Сезонные изменения ТБГ-теста, как отражение динамики изменений плацентарной недостаточности в течение календарного года.

В процессе исследований было обнаружена различная частота осложнений в родах для матери и плода в течение календарного года по результатам основных показателей муниципального родильного дома 2 Новосибирска. Особый интерес вызывают осложнения, непосредственно зависящие от функционального состояния плаценты (табл. 4).

Таблица 4.

Динамика изменений некоторых осложнения в родах для матери и плода в течение 1999 года.

		1	2	3	4	Р*
		квартал	квартал	квартал	квартал	
Кол-во родов живыми детьми	% n	100 (324)	100 (290)	100 (219)	100 303	
Перинатальная смертность	% n	9,3 (3)	14 (4)	0 не было	6,6 (2)	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$
Гипотрофия плода	% n	9,8 (32)	11,3 (33)	5 (11)	6,9 (21)	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$
Врожденная пневмония	% n	3,4 (11)	3,4 (10)	1,4 (3)	0,3 (1)	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,05$
В/у гипоксия и аспирационный синдром	% n	22,2 (73)	23,4 (68)	21,9 (41)	4,9 (15)	$P_{1-3} < 0,01$ $P_{2-3} < 0,01$ $P_{2-4} < 0,05$
Кол-во операций кесарево сечение	% n	20,1 (65)	20 (41)	16 (35)	18,8 (41)	$P_{1-3} < 0,05$ $P_{2-3} < 0,05$ $P_{2-4} < 0,01$
Общее количество родов: 1147						

* Р – достоверность различий средних.

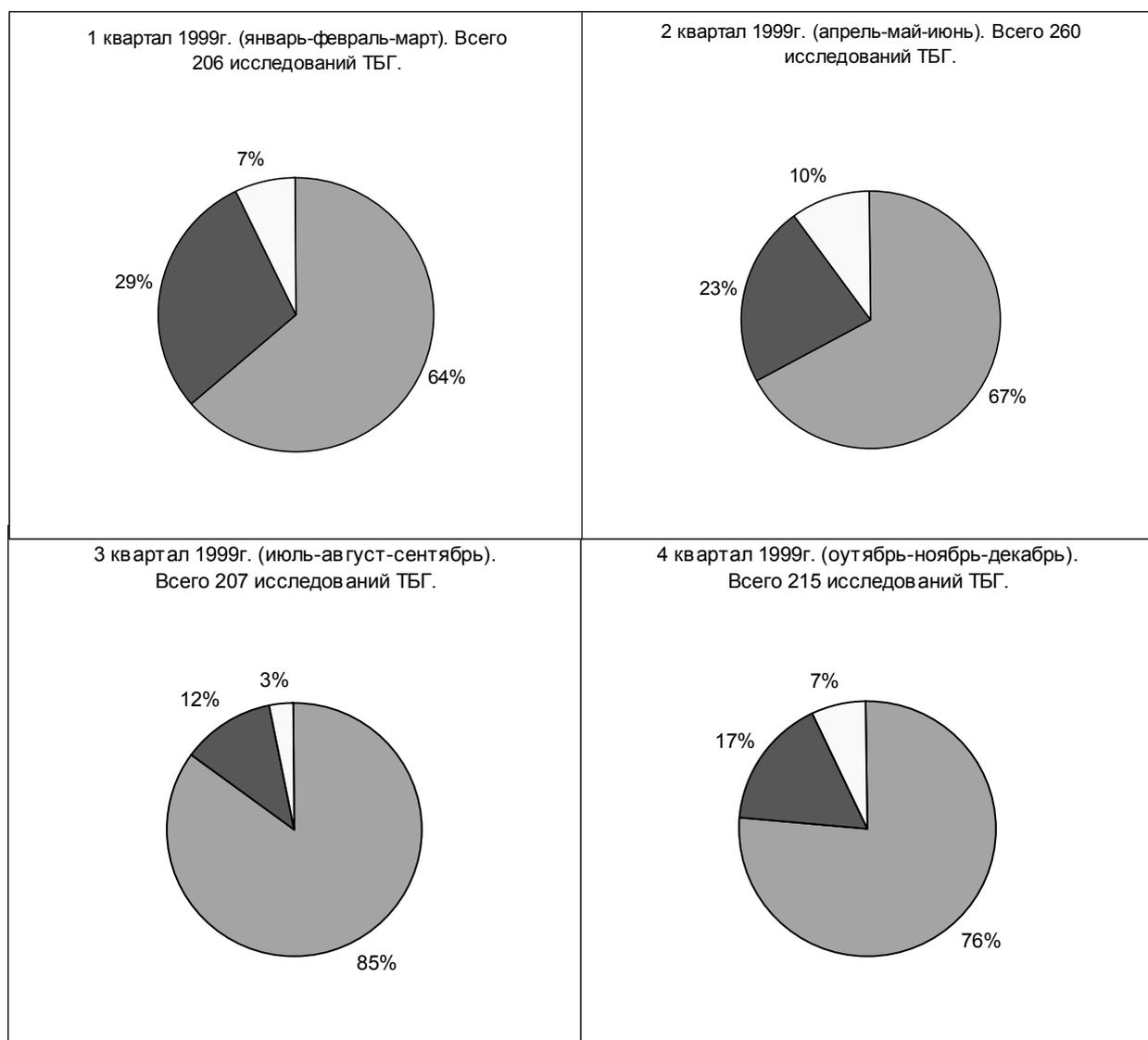
Результаты таблицы 4 показывают, что осложнения для плода связанные со снижением функции плаценты (перинатальная смертность, гипотрофия, врожденные пневмонии) и частота операций кесарево сечение встречались достоверно чаще в 1 и 2, чем в 3 квартале календарного года.

Так как было выявлено, что в 3 триместре беременности для плацентарной недостаточности характерно только снижение концентрации ТБГ в сыворотке материнской крови, произведено безвыборочным методом исследование структуры нормальных и сниженных показателей ТБГ-теста в 35-40 недель беременности. Общая выборка составила 888 человек, с равномерным распределением случаев по кварталам. Исследованию подверглись беременные из женской консультации и отделения патологии беременных объединения 2 муниципальный родильный дом.

Таким образом, мы предприняли попытку оценить совокупное воздействие неблагоприятных факторов, воздействующих на беременность в течение календарного года в Новосибирске. При мониторинге учитывалось полуколичественное трехступенчатое снижение ТБГ-теста.

Погодно-климатические и социальные условия Новосибирска таковы, что только в 3 квартале года (июль, август, сентябрь) присутствуют комфортные условия для вынашивания беременности. Именно в 3 квартале значения ТБГ теста чаще всего были нормальными - 85 % (рис. 20).

По результатам наших данных можно прогнозировать наиболее частые и тяжелые случаи плацентарной недостаточности, приводящие к осложнениям в родах для матери и плода, в первом полугодии календарного года в Новосибирске. Поэтому, при планировании беременности из групп высокого риска, желательно рассчитать сроки родоразрешения не позднее февраля.



■ - 404000 нг/мл ■ - 202000 нг/мл ■ - 101000 нг/мл

Рис. 11. Сезонные изменения ТБГ-теста в сроках 35-40 недель среди беременных Новосибирска.

Погодно-климатические и социальные условия Новосибирска таковы, что только в 3 квартале года (июль, август, сентябрь) присутствуют комфортные условия для вынашивания беременности. Именно в 3 квартале значения ТБГ теста чаще всего были нормальными - 85 % (рис. 20).

По результатам наших данных можно прогнозировать наиболее частые и тяжелые случаи плацентарной недостаточности, приводящие к осложнениям родов, в первом полугодии календарного года для Новосибирска. Поэтому, при планировании беременности, желательно рассчитать сроки родоразрешения не позднее февраля. Оптимальными сроками зачатия следует считать февраль, март, апрель, май.

Таким образом, в проведенных исследованиях с применением клинических, лабораторных, инструментальных и морфологических методов выявлены причины, вызывающие нарушения функционирования плаценты, сопровождающиеся изменением концентрации плацентарного белка – трофобластического β_1 -гликопротеина, сыворотке крови матери. Нам было важно оценить трофобластический β_1 -гликопротеин как маркер (неотъемлемый признак) плацентарной недостаточности индуцированной факторами акушерско-гинекологического анамнеза, гестозов легкой и средней степени и активизацией внутриматочных воспалительных процессов, что обсуждается рядом исследователей [Dudley, Hunter, Mitchell et al., 1996; Moore, 1997].

Главным неспецифическим интегральным симптомом, указывающим на патологическое течение гестационного процесса, вследствие плацентарной недостаточности, мы приняли наличие гипертонуса миометрия. Клинически, в I и II триместрах, гипертонус миометрия реализовывался симптомами угрозы или начавшегося самопроизвольного выкидыша, а в III триместре беременности – угрозой преждевременных родов. Интенсивность угрозы прерывания беременности была тесно связана со стадией формирования плаценты, то есть со сроком гестации. Так, в I триместре, угроза самопроизвольного прерывания беременности составила в контрольной подгруппе 41 %, а в основной 100 %. Причем, в основной подгруппе, угроза невынашивания сопровождалась частичной отслойкой плодного яйца с кровянистыми выделениями (НСВ) в 34,5 % случаев. Во II триместре констатируется снижение частоты угрозы самопроизвольного выкидыша как в контрольной подгруппе (18,5 %), так и в основной (88 %). Количество кровяных выделений во II триместре в основной подгруппе сократилось и составило 10,5 %. В III триместре, в контрольной подгруппе, угрозы преждевременных родов не было зарегистрировано вообще, а в основной подгруппе подобное осложнение выявлено в 21,5 % случаев. Кровяных выделений в III триместре беременности по нашим наблюдениям не встретилось.

Выявлена тесная связь между количеством и интенсивностью проявлений угрозы невынашивания и изменениями концентрации ТБГ в сыворотке материнской крови. Обнаружена высокая степень корреляции между повышениями уровня ТБГ и наличием кровяных выделений. Исходя из цитохимических данных о локализации ТБГ вокруг эндоплазматического ретикулума клеток трофобласта [Horne, Toeler, Ough-Humphreys, et al., 1976], можно сделать вывод, что разрушение

плацентарных клеток при начавшемся самопроизвольном выкидыше приводит к массивному выбросу ТБГ в материнский кровоток, где и регистрируется повышение его концентрации. При менее манифестной угрозе невынашивания, без кровяных выделений, на первый план выходит снижение белкового синтеза в клетках трофобласта. В результате уменьшается поступление ТБГ в кровоток, что так же было зарегистрировано. По мере созревания плаценты уменьшаются случаи повышения концентрации ТБГ и в III триместре, не было зафиксировано ни одного повышения уровня ТБГ.

По данным литературы при одноплодной [Глушенко, Цапок, Паличева и др., 1991] и многоплодной беременности [Побединский, Титов, Ляшко и др., 2002] также обнаружено снижение уровня ТБГ в III триместре беременности, коррелирующее с возрастанием частоты угрозы преждевременных родов, анемии легкой и средней степени, рождением маловесных детей и асфиксией новорожденных. Вместе с тем, Н.М. Побединский, Н.С. Сулейманова, Е.С. Ляшко и др. [1999], анализируя уровень плацентарных белков у беременных в 34-41 неделю гестации с внутриутробным страданием плодов, выявили достоверное увеличение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина. Особенностью формирования основной группы в проведенных исследованиях было то, что авторы исключили внутриматочную инфекцию и антифосфолипидный синдром.

Среди причин, приводящих к поражению плацентарной ткани и возникновению паренхиматозно-клеточной плацентарной недостаточности нами показана ведущая роль внутриматочной инфекции банальной и специфической. Мазки воспалительного типа, положительные анализы ПЦР на ИППП, выявление маркеров ВМИ по УЗИ в основных подгруппах обнаруживались в 2 – 4 раза чаще, чем в контрольных. Из урогенитальных инфекций лидировали уреоплазма и хламидии. В настоящее время такие урогенитальные возбудители, как уреамикоплазмы, хламидии и вирусы (ЦМВ, ВПГ I-II), признаются, безусловно патогенными для фето-плацентарного комплекса [Гуртовой, Анкирская, Ванько, 1994; Прозоровский, Раковская, Вульфович, 1995; Nogowitz, Mazor, Romero, 1995; Козлова, Пухнер, 1997; Нисвандер, Эванс, 1999; Тютюнник, Ордженикидзе, 2001].

Морфологические исследования послеродовых плацент показали нарастание патологических процессов в плацентарной ткани по мере снижения концентрации ТБГ в материнской крови перед родами (срок 35-40 недель). Так, при 4-х кратном снижении ТБГ-теста, количество зрелой, интактной плацентарной ткани уменьшалось с 14 % до 1 %. Морфологические описания воспалительных изменений ворсинчатого и вневорсинчатого трофобласта обнаружены в большом количестве и в контрольной и в основных подгруппах (47 – 57 %).

О.А. Пустотина, Н.И. Бубнова, Б.Л. Гуртовой и др. [2002] обнаружили у беременных из группы высокого инфекционного риска в 51,3% воспалительные изменения в последе, что совпадает с нашими данными.

Из возбудителей инфекций по морфологии плацентарной ткани выявлена следующая частота встречаемости: уреамикоплазмы, бактерии, хламидии, смешанная микрофлора, вирусы. Гистологические заключения послеродовых плацент подтверждают ведущую роль внутриматочной инфекции в процессе возникновения ПН, зарегистрированной при беременности по изменениям уровня

ТБГ в сыворотке материнской крови. Следует подчеркнуть, что гистологическое исследование последа большинство авторов считают «золотым стандартом» при диагностике ВМИ [Michaund, Michenet, Lemaire et al, 1991; Мельникова, Цинзерлинг, Шастина и др., 1993; Симакова, Смирнова, Дурова и др., 1995].

Сравнение ПЦР анализов на хламидиоз (n = 170) и уреоплазмоз (n = 124) при беременности с морфологическими описаниями послеродовых плацент показало высокую точность метода ПЦР. Расхождение результатов по хламидиозу составило 5,3 %, а по уреоплазмозу 4,8 %.

Наши результаты совпадают с мнением исследователей, о том, что раннему выявлению ДНК возбудителей внутриматочных и внутриутробных инфекций способствует применение полимеразной цепной реакции [Jalava, Mantymaa, Ekblad et al., 1996; Hitti, Riley, Krohn et al., 1997].

При анализе исходов родов для матери и плода получены результаты, указывающие на слабую адаптационную возможность плацент в родах при снижении уровня ТБГ в материнской крови в сроках беременности 35 – 40 недель. Была выявлена тесная корреляция между снижением ТБГ-теста и возрастанием аномалий родовой деятельности, увеличением количества операций кесарево сечение по показаниям связанным с прогрессированием внутриутробной гипоксии плода и учащением рождений маловесных детей. Наиболее часто осложнения в родах были зарегистрированы при снижении ТБГ-теста в 4 раза ниже нормы для окончания беременности (101000 нг/мл и ниже). Обнаружение такого низкого уровня ТБГ перед родами, по нашему мнению, можно рассматривать, как плацентарную недостаточность в стадии декомпенсации и планировать соответствующую тактику ведения родов.

На увеличение рождений маловесных детей при снижении уровня ТБГ в III триместре указывает Н.И. Мамедалиева, Т.И. Калафати, В.М. Сидельникова [1991].

В течение календарного года (1999) был проведен мониторинг ТБГ-теста в сроках гестации 35 – 40 недель с целью выявления воздействия погодноклиматических и социальных факторов на формирование ПН у беременных в Новосибирске. Общая выборка составила 888 человек, с равномерным распределением случаев по кварталам. Выявлено, что наиболее часто пониженные уровни ТБГ перед родами регистрировались с января по июнь включительно (I – II кварталы). По результатам наших данных можно прогнозировать наиболее частые и тяжелые случаи ПН, приводящие к осложнениям беременности и родов в первом полугодии календарного года. Сведений о популяционных исследованиях частоты встречаемости плацентарной недостаточности в III триместре беременности по определению ТБГ в доступной литературе встретить не удалось.

Таким образом, по результатам проведенных исследований, специфические изменения концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке крови беременных женщин позволяет выявлять плацентарную недостаточность наиболее часто вызванную внутриматочной инфекцией и прогнозировать исходы родов для плода. ТБГ-тест можно рассматривать также как маркер воспаления трофобласта.

ВЫВОДЫ

1. Определение уровня трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке крови матери может использоваться в течение всего гестационного процесса, в качестве информативного теста, выявляющего нарушение функционирования плаценты, клинически проявляющегося угрозой невынашивания беременности.
2. Повышение трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови, наблюдающееся в I и II триместрах беременности является маркером острого внутриматочного воспалительного процесса часто сопровождающегося частичной отслойкой плодного яйца с кровянистыми выделениями.
3. Снижение уровня трофобластического β_1 -гликопротеина в течение трех триместров беременности регистрируется при хроническом внутриматочном воспалительном процессе и/или обусловлено дистрофическими изменениями в плаценте.
4. Основным этиопатогенетическим фактором, вызывающим поражение клеток синцитиотрофобласта является урогенитальная инфекция, с преобладанием следующих возбудителей: уреамикоплазмы, бактерии, хламидии и вирусы. Результаты ПЦР диагностики урогенинальных инфекций коррелируют со специфическими морфологическими изменениями послеродовых плаценты.
5. При гестозах легкой и средней степени тяжести не наблюдалось отклонений от нормы в концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке крови матери.
6. Снижение концентрации трофобластического β_1 -гликопротеина в материнском кровотоке в сроке беременности 35 – 40 недель является прогностическим показателем возникновения осложнений для матери и плода в родах. Это подтверждается достоверным увеличением аномалий родовой деятельности, учащением рождений маловесных детей нарастанием количества операций кесарево сечение в связи с прогрессирующим плацентарной недостаточности в родах.
7. Мониторинг частоты плацентарной недостаточности по ТБГ-тесту в 35-40 недель у беременных Новосибирска показал, что наиболее часто плацентарная недостаточность встречается в I – II кварталах календарного года (35 % и 33 %). Эти данные следует учитывать для планирования беременности и родов у пациенток из групп высокого риска.

РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендуется использовать определение уровня трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке крови матери в течение всего гестационного процесса для оценки функциональной активности трофобласта. Сроки выполнения ТБГ-теста желательно увязывать со стадиями развития плаценты: 5 –7 недель (ворсинчатый трофобласт), 15 –17 недель (сформировавшаяся плацента), 28 – 29 недель (завершение роста плаценты) и 35 – 38 недель оценка функции плаценты перед родами. Эффективно сочетание ТБГ-теста и ультразвукового исследования, так как

трофобластический β_1 -гликопротеин оценивает функцию, а УЗИ - морфологию плаценты.

Положительным диагностическим свойством ТБГ-теста является возможность объективно оценивать излеченность ПН. По нашему мнению, в данном аспекте ТБГ-тест превосходит по чувствительности и специфичности все традиционные клинические методы и лабораторные методики.

Важным показателем ТБГ-теста следует признать его способность изменяться в сторону увеличения или снижения концентрации при воспалительном поражении плацентарной ткани. Таким образом, ТБГ-тест приобретает свойства маркера внутриматочной инфекции.

Использованию ТБГ-теста для прогноза осложнений в родах для матери и плода в 35-40 недель позволяет объективно составлять план ведения родов и выбирать сроки для родоразрешения. Четырехкратное снижение уровня трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке материнской крови соответствует декомпенсированной стадии хронической плацентарной недостаточности.

Публикации по теме диссертации

1. Кудряшов А.Г., Митерева Т.В. Диагностическая ценность определения трофобластического β_1 -гликопротеина в сыворотке крови беременных женщин и исходы родов // 7 научн.- практ. конференция «Актуальные вопросы современной медицины».- Новосибирск, 1997.- Т. 1.- С. 413.
2. Кудряшов А.Г., Кривенчук Н.А., Алабугина И.Г. и др. Эффективность исследования трофобластического β_1 -гликопротеина для диагностики плацентарной недостаточности при беременности // 9 научн.- практ. конференция «Актуальные вопросы современной медицины».- Новосибирск, 1999.-С. 32.
3. Кудряшов А.Г. Оценка степени хронической плацентарной недостаточности перед родами по определению трофобластического β_1 -гликопротеина. Исходы родов для матери и плода // 9 научн.- практ. конференция «Актуальные вопросы современной медицины».- Новосибирск, 1999.- С. 33
4. Кривенчук Н.А., Кудряшов А.Г., Зими́на И.Ю. и др. Распространенность инфекций передаваемых половым путем среди пациентов детского гинеколога // 11 научн.- практ. конференция «Актуальные вопросы современной медицины».- Новосибирск, 2001.- С. 51..
5. Кудряшов А.Г., Кривенчук Н.А., Аникина Т.А. и др. Клинические случаи пренатальной диагностики врожденных пороков развития плода и трофобластической болезни с помощью маркеров фетоплацентарного комплекса // 11 научн.- практ. конференция «Актуальные вопросы современной медицины».- Новосибирск, 2001.- С. 52.
6. Кудряшов А.Г., Киселева Т.В., Пасман Н.М., Печковский Е.В. и др. Анализ ТБГ при беременности для оценки функции плаценты // НОВОСТИ «Вектор-бест».- 2001.-№4.- С. 11-14.